

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21277

研究課題名（和文）急性期心不全へのARNI SGLT2阻害薬 MRA 遮断薬の有用性と副作用回避

研究課題名（英文）Effectiveness and avoidance of side effects of ARNI, SGLT2 inhibitor, MRA, and beta blockers in acute heart failure patients

研究代表者

清重 映里（Kiyoshige, Eri）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・リサーチフェロー

研究者番号：30911432

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：心不全患者の治療薬選択は困難であったが、4剤併用（ARNI、SGLT2阻害薬、MRA、遮断薬）で死亡・悪化リスクが回避可能となった。現状の報告はシミュレート値のものであるため、本研究では観測データにて、4剤併用が心不全悪化リスクを軽減するかを検討し、その回避方法を提案した。まずXGBoostで重篤な心疾患イベント発症（MACE）の高精度予測モデルを作成し（AUC=0.91）、その有用変数として尿素窒素値、収縮期血圧、慢性腎臓病の既往、心不全歴、トロポニン値が選出された。得られた結果から心不全発症前からの一次予防の重要性、血圧管理が示唆され、臨床上妥当な解釈を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者における重篤な心疾患イベント発症（MACE）を従来のモデルより高精度に予測でき、加えMACE予測に有用な変数は先行研究を支持するものであり、MACEに効果的な4剤併用（ARNI、SGLT2阻害薬、MRA、遮断薬）よりも影響があると明らかになった。AIは従来の統計モデルよりも自由度が高いため、実臨床での日常業務で収集したデータをそのまま使用する事が可能である。本研究は、実臨床にある膨大なデータをAIにて分析可能にし、心不全患者の寿命の延伸とQOL向上に有用であることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：Decision of optimal medication for Heart Failure (HF) patients were difficult; however, the combined treatment called "Fantastic four": an ARNI, a beta-blocker, an MRA, and an SGLT2 inhibitor, could avoid risks of mortality and worsening. The reported Fantastic four papers used simulated data, thus we used observational data and conducted analyze the association between decrease major adverse cardiovascular events (MACE) and Fantastic four medication and exploring how to avoid MACE. Firstly, we develop high accurate MACE prediction model by using XGBoost (AUC=0.91), of which feature importances were blood urea nitroge, systolic blood pressure, history of chronic kidney disease and heart failure, and troponin T level. The obtained results could suggest the importance of primary prevention for heart failure and of well-organized patients' blood pressure, and those interpretations were meaningful in clinical practice.

研究分野：疫学・統計

キーワード：AI 循環器 疫学 予測モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心疾患は日本の死因第2位で、その4割が心不全である。治療は投薬が主であるが、心不全患者の大多数が併存疾患を有すため、併存疾患やその治療薬との相性で、副作用や心不全治療薬の効果減弱が現れ、心不全治療薬選択は長年困難であった。しかし昨年、副作用の少ない4剤(サクバピトリルバルサルタン[ARNI]、SGLT2阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬[MRA]、遮断薬)の併用で、従来の治療薬(ACE/ARBと遮断薬)と比べ死亡・悪化リスクを劇的に回避可能(ハザード比[HR] = 0.38, 95% 信頼区間[CI]: 0.30-0.47)と報告された。¹ 欧米のガイドラインはこの4剤併用をエビデンスレベルの高い治療法とし、日本でも2021年3月にガイドラインが作成された。²

ガイドラインにて推奨されたこの4剤併用の課題として次の2点がある。1) 先行研究では、この4剤を実際に併用した患者から得た観測値で検討していない。なお、当先行研究はクロス・トリアル解析を用い、複数の既存ランダム化比較試験の結果を統合したシミュレート値で治療効果を推定している。¹ 2) 4剤併用による有害事象の発生頻度が多くなる可能性がある。他の薬剤と比べ、各4剤は副作用が少ないとガイドラインに記載されている²が、各4剤のランダム化比較試験では有害事象発生が報告されている(例: ARNIでは対象者の20%に有害事象が生じていた)³。

2. 研究の目的

本研究では心不全患者を対象に、4剤併用(ARNI、SGLT2阻害薬、MRA、遮断薬)が死亡・心不全悪化リスクの軽減に対する有効性とその有害事象回避方法を観察データに基づき検討する。そのため、本研究では心不全入院患者を対象に、臨床情報に基づく有害事象発症の予測モデルを開発し、予測に有用な変数としてARNI、SGLT2阻害薬、MRA、遮断薬が選出されるかを検討する

3. 研究の方法

本研究はコホート研究のデザインで実施した。対象者は2013年から2016年の心不全による入院患者とし、参入基準は20歳以上の心不全患者、除外基準は入院中死亡患者とした。アウトカムはMACE(all-cause death、心不全再発入院)とした。説明変数は実臨床で得られた61の変数を検討した。

予測モデル構築において、使用アルゴリズムはExtreme Gradient Boosting (XGBoost)を用い、学習データで5-foldのcross validationを実施した。全データを7対3でランダムに分割し、学習データとテストデータとした。まず学習データのみで予測モデルを開発し、その際に選出された有用説明変数をimportance基準で選択し、これらを用いて再度予測モデルを構築した。次にテストデータを使用して、開発した予測モデルの予測精度をAUC-ROC基準で評価した。また使用したデータはアウトカム発症数が少なく、クラス不均衡問題を生じていたため、Under-samplingとbaggingを実施して対応した。Under-samplingは多数側のランダムサンプリング処理により、少数側と同程度のサイズに間引くことでバランスの取れた決定境界の学習を期待する手法だが、多数側のほとんどの情報を捨てたデータに基づくため、元データの分布とは異なる分布を学習してしまうという問題点がある。そこで、複数のモデルを作成しそれぞれの予測結果を集約するbaggingを実施して対応する。Under-samplingを何度も繰り返すことで、バランスの取れた決定境界の学習をしつつ、それぞれのモデルを一つに統合することで、元データの分布が表現できることを期待する。Under-samplingとbaggingの組み合わせは精度が安定すると先行研究で報告されている。本予測モデルでは75歳未満モデルと75歳以上モデルの2つを検討した。

4. 研究成果

Table1より患者の特徴は、75歳未満において学習データ・テストデータ、ともにMACEが35-38%とクラス不均衡が生じていた。75歳以上では半数以上がMACE発症であった。平均年齢は75歳未満で約64歳、75歳以上で約82歳、死亡率は75歳未満で20%未満、75歳以上で30%未満、平均LVEFは75歳未満で約35%、75歳以上で約45%であった。いずれの変数においても、75歳未満・75歳以上それぞれにおいて学習データ・テストデータで大きな差は見られなかった。

MACE予測モデルの結果をFigure1, Figure2に示す。75歳未満モデルの予測精度は、学習データでAUC 0.88、感度 0.86、特異度 0.79、テストデータでAUC 0.91、感度 0.85、特異度 0.81と、精度の高い心不全MACE予測モデルが開発できた。予測に有用なFeature ImportancesはTable2に示した。75歳以上モデルの予測精度は、学習データでAUC 0.98、感度 0.93、特異度 0.95、テストデータでAUC 0.97、感度 0.82、特異度 0.82であった。学習データとテストデータの患者は似通っており過学習している可能性が示唆されたため、引き続き検証が必要である。本予測に有用なFeature ImportancesはTable3に示した。

本研究より、既存の心不全患者予後予測モデル(AUC 0.63-0.81)^{4,5}よりも精度の高いMACE予測モデルが構築できた。このMACE予測に有用な変数は入院時の尿素窒素値、入院時の収縮期血圧(SBP)値、慢性腎臓病の既往、過去の心不全歴、入院時のトロポニン値と、先行研究を支持す

るものであり、MACE に効果的な 4 剤併用 (ARNI、SGLT2 阻害薬、MRA、遮断薬) よりも影響があると明らかになった。本研究は、実臨床にある膨大なデータを AI にて分析可能にし、心不全患者の寿命の延伸と QOL 向上に有用であることを示唆した。

< 引用文献 >

Vaduganathan M, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):121-128.

日本循環器学会：急性・慢性心不全診療 2021 . https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf

Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020 Jul 1;41(25):2379-2392

Bilchick, K.C., Wang, Y., Cheng, A., Curtis, J.P., Dharmarajan, K., Stukenborg, G.J., Shadman, R., Anand, I., Lund, L.H., Dahlström, U., Sartipy, U., Maggioni, A., Swedberg, K., O’Conner, C., Levy, W.C., 2017. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 2606–2618.

Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):452-462

able 1. 本研究の対象者の特徴

	< 75 years old		>= 75 years old	
	Train (n=217)	Test (n=85)	Train (n=329)	Test (n=149)
Mean(SD)				
年齢	63.4 (10.3)	64.2 (9.2)	82.6 (5.0)	82.4 (4.9)
BMI kg/m ²	22.1 (4.3)	22.0 (4.3)	20.4 (3.4)	21.3 (3.7)
SBP mmHg	135.1 (32.2)	137.1 (30.9)	139.8 (30.2)	146.1 (30.9)
血清クレアチニン	1.5 (1.6)	1.7 (2.1)	1.3 (0.7)	1.4 (1.3)
mg/dL				
血清ナトリウム	139.0 (4.8)	139.7 (3.3)	139.7 (4.1)	139.8 (3.8)
mEq / L				
LVEF %	36.9 (17.1)	35.6 (15.7)	43.0 (16.6)	44.5 (15.5)
N(%)				
MACE	76 (35.0)	33 (38.8)	183 (55.6)	83 (55.7)
all-cause death	34 (15.7)	16 (18.8)	98 (29.8)	33 (22.1)
CVD死亡	20 (9.2)	9 (10.6)	38 (11.6)	5 (3.4)
非CVD死亡	14 (6.5)	7 (8.2)	60 (18.2)	28 (18.8)
心不全再入院	63 (29.0)	25 (29.4)	130 (39.5)	59 (39.6)

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; LVEF, Left Ventricle Ejection Fraction; MACE, major adverse cardiovascular events; CVD, cardiovascular disease

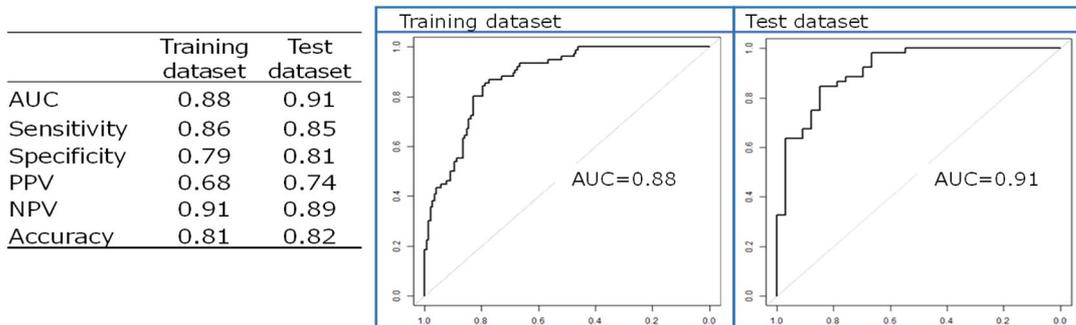


Figure 1. 75 歳未満 MACE 予測モデルの精度

Table2. 75 歳未満 MACE 予測モデルの有用変数 (Feature Importance)

Variables	Values	Variables	Values
過去の心不全	100.00	CRP	7.60
BUN	29.52	血清ナトリウム	6.96
SBP	21.22	トロポニン	6.13
尿酸値	18.41	BNP	5.18
過去の心臓手術有無	18.33	アルブミン	4.32
eGFR	17.90	糖尿病	3.89
CKD	17.33	女性	3.11
BMI	15.93	ペースメーカー埋め込み	2.89
ヘモグロビン値	15.54	年齢	2.74
Mechanical ventilation	10.08	ベンゾジアゼピン系睡眠薬	2.50
飲酒習慣	8.17	フレイル	1.40
LVEF	7.92	脂質異常症	0.72
AF	7.78	リハビリテーション	0.13

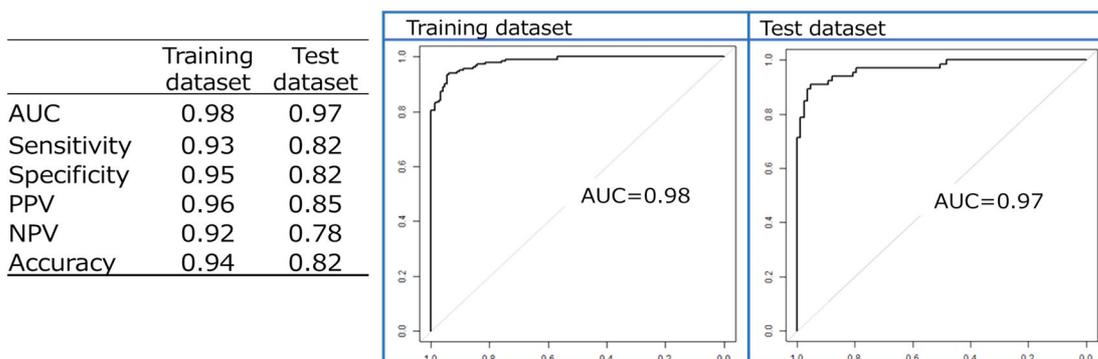


Figure 2. 75 以上 MACE 予測モデルの精度

Table3. 75 歳以上 MACE 予測モデルの有用変数 (Feature Importance)

Variables	Values	Variables	Values
eGFR	100.00	過去の心臓手術歴	12.02
過去の心不全	61.33	弁膜症	11.13
BUN	60.94	ヘモグロビン	8.24
アルブミン	49.85	ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (せん妄治療)	7.58
SBP	46.81	向精神病薬 (せん妄治療)	6.81
BMI	43.57	糖尿病	6.26
BNP	37.37	Malignancy	4.51
Age	33.38	せん妄スコア (せん妄発症時)	4.16
AF	31.01	せん妄	3.87
LVEF	24.86	CCU or ICU入室	2.66
Female	24.20	せん妄治療の早期実施	2.53
CRP	22.41	飲酒習慣	1.98
トロポニン	21.53		
尿酸	20.70		
せん妄	15.84		
血清ナトリウム	15.13		
虚血性心疾患既往	14.40		

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清重 映里
2. 発表標題 機械学習による心不全患者の循環器死亡予測モデル
3. 学会等名 第59回日本循環器予防学会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------